

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

N°

207

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'UNIVERSITÉ)

PAR

Hare-Paré RAKOTOMANANJANAHARY

*Attestation de Pédiatrie et de Puériculture
de la Faculté de Médecine de Paris*

Né le 18 Juillet 1921, à TANANARIVE (Madagascar)

Présentée et soutenue publiquement le

DES ACCIDENTS HEMOLYTIQUES
DU NOUVEAU-NÉ LIÉS A CONFLIT
IMMUNOLOGIQUE FOËTO-MATERNEL

Président : Monsieur JULIEN-MARIE (Professeur)

D. P. TAIB

8 Rue Casimir-Delavigne
PARIS - VI'

1964

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1964

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Université)

par

Hare-Paré RAKOTOMANANJANAHARY

Attestation de Pédiatrie et de Puériculture de
la Faculté de Médecine de Paris

Né le 18 juillet 1921 à TANANARIVE
(Madagascar)

--

Présentée et soutenue publiquement
le

--

DES ACCIDENTS HEMOLYTIQUES
DU NOUVEAU NE LIES A
CONFLIT IMMUNOLOGIQUE
FOETO-MATERNEL

--

Président : Monsieur JULIEN MARIE (Professeur)

--

D. P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1964



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H),
BINET (L), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E),
DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD (H), GASTINEL (P),
HALPHEN (E), HAZARD (R), HEYER (G), LANTUEJOUL (P),
LAROCHE (G), LAVIER (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C),
MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONOD (R), MOUQUIN (M),
MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR
VALLERY-RADOT (P), PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDE-
LIEVRE (R), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J),
STROHL (A), TANON (L), VERNE (J).

DOYEN M. CORDIER (G)

1er ASSESSEUR M. BARGETON (D)
2e ASSESSEUR M. CASTAIGNE (P)

I - PROFESSEURS

1°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

MM.

Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.F.) SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	N...
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (bactér. et virol.)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

MM.

Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générale	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ BINET (L)
	{ BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	{ DOGNON (A)
	{ DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et chi- rurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P)
	{ POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Melle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirur- gicale (-Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	N...
{ Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
{ Cochin	LEGER (L)
Cliniques chi- { Hôtel-Dieu	PATEL (J)
rurgicales { Pitié	CORDIER (C)
{ Saint-Antoine	GOSSET (J)
{ Salpêtrière	SICARD (A)
{ Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	F. de GAUDART d'ALLAINES

	MM.
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
	(Boucicaut) LENE GRE (J)
	(Broussais) SOULIE (P)
	(Cochin) JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médicales	(Cochin) BROUET (G)
	(Hôtel-Dieu) BARIETY (M)
	(Lariboisière) SEZE (S.de)
	(Pitié) DREYFUS (G)
	(Saint-Antoine) KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obs- (Baudelocque)	LACOMME (M)
tétricales (Foch (Suresnes))	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)

MM.

Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent de Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicale	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	(BOUR (H)
	(LHERMITTE (F)
	(PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCE-AGREGES

MM.

Anatomie	(CABROL (C)
	(COUINAUD (C)
	(GILLOT (C)
	(OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS
	pr.s.ch.
	(ABELANET (R)
	(BUSSER (F)

	MM.
Anatomie pathologique	{ CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch)m.conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	{ KERN (E.) VOURC'H (G) BARBIER (P) CHRISTOL (D) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Bactériologie	{ BAULIEU (Et)m.conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) DREYFUS (J.Cl.) GONNARD (P) KRUH (J) JEROME (H)
Biochimie médicale	{
Biologie appliquée à l'Educa- tion Physique et aux Sports }	PLAS (F)
Carcinologie	{ BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M) CIVATTE (J) DUPERRAT (B) LEDOUX-LEBARD (G) BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G) COUJARD (R)pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J) BESANÇON (F) CORNET (A) BOYER (J)pr.s.ch. BLANCHER (G) CORRE-HURST (Mme L) SAPIN-JALOUSTRE (H) BASTIN (R) DUPONT (V)
Dermato-Syphiligraphie	{
Electro-Radiologie	{
Hématologie	{
Histologie	{
Hydrologie	{
Hygiène	{
Maladies infectieuses	{

MM.

Médecine légale	(FOURNIER (E) GUENIOT (M) HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B)
	(GRANJON (A) HERVET (E) Le LORIER (G) LEVY (J) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) THOYER-ROZAT (J)
Obstétrique	(BREGEAT (P) DUBOIS (A) SARAUX (H)
	(JUDET (R) MEARY (R) POSTEL (M) RAMADIER (J)
Orthopédie	(DEBAIN (J) PIALOUX (P)
Oto-rhino-laryngologie	(GOLVAN (Y) LAPIERRE (J) BARCAT (J) BINET (J.P) CAUCHOIX (J) CERBONNET (G) CHATELIN (C.L) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J) FLABEAU (F) GARBAY (M) GARNIER (H) GAUDART-d'ALLAINES (Cl.de) GERMAIN (A) LATASTE (J) LEVEQUE (B) LOYGUE (J) MERCADIER (M)
Parasitologie	
Pathologie chirurgicale	

	MM.
Pathologie chirurgicale	(NATALI (J) PELLERIN (D) PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G)
Pathologie exotique	(SCHNEIDER (J) BENHAMOU (J.P.) BERTHAUX (P) BOIVIN (P) CROSNIER (J) HARTMANN (L) LOEPER (J) MAURICE (J) MIKOL (Cl) RICHET (G)
Pathologie expérimentale	(AUSSANNAIRE (M) BOUVIER (J) BOUVRAIN (Y) BRICAIRE (H) BRISAUD (H) BROCARD (H) BUGE (A) CATINAT (J) CHRETIEN (J) COBLENTZ (B) CONTAMIN (F) COURY (C) ETIENNE (J.P) FREZAL (J) FRITEL (D) HENNEQUET (A) HIMBERT (J) HOUSSET (E) LAROCHE (Cl) LESOBRE (R) MACREZ (C) MOREAU (L) NICK (J) ROYER (P) TOURNEUR (R) WOLFROMM (R)
Pathologie médicale	(LAFOURCADE (J) LEPERCQ (G) MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	(

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(VIALATTE (J)
Pharmacologie ...	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
	(BARRES (G)
	(DEJOURS (P)
Physiologie	(DURAND (J)
	(GIRARD m.conf.
	(HUGELIN (A)
	(SCHERRER (J)
	(CHANTEUR (J)
	(GOUGEROT (L)m.conf.
	(pr.s.ch.
Physique médicale	(GREMY (F) m.conf.
	(MILHAUD (G)
	(PELLERIN (P)
	(ROUCAYROL (J.CL)
	(TUBIANA (M) m.conf.
Pneumo-phtisiologie	(KREIS (B)
	(MEYER (A)
Psychiatrie	(RENAULT (P)
	(PICHOT (P)
Psychiatrie infantile.	(DENIKER (P)
	(DUCHE (D)
	(FLAVIGNY (H)
	(LAPRESLE (J)
Rhumatologie	(DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT(Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
Thérapeutique	(CHASSAGNE (P)
	(LAMOTTE (M)
	(MARCHE (J)
Urologie	(AUVERT (J)
	(MOULONGUET (A)
	(QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

Anatomie	MM.
	DEBEYRE (J)

	MM.
Clinique chirurgicale	(ABOULKER (P) AMELINE (A)pr.s.ch. VERNE (J.M)
Clinique médicale	(PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	(GRASSET (J) MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	(DESVIGNES (P) OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROP(P)pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE (BOLTANSKI (E) ECOLAIRE ET UNIVERSITAIRE (LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bi- bliothèque	M le Docteur HAHN (A)
Conservateur du Musée d'His- toire de la Médecine	
Conservateur	
Bibliothécaires	Mlle DUMAITRE (P) (Mmes CONTET (J), FORGET (F) Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G) QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mes Parents disparus
RAMANANJANAHARY
RAVAOARISOA

Qui n'ont vu que ma toute
première jeunesse

Mes regrets et ma gratitude

A ma Femme

Toute ma tendresse et mon
admiration pour son
dévouement

A mes Enfants

Toute mon affection les
aidera à réaliser leur
bonheur

A mes Beaux-Parents

Monsieur le Docteur et Madame RATOVONDRAHONA

Soutien matériel et moral,
image de mes parents
disparus

Ma profonde et affectueuse
gratitude

A mes Frères et Soeurs

A tous les Miens

A tous mes Amis

et en particulier

A Ceux d' AMBOHIMANANDRAY

d'AMBOHIMANARINA

d'AMBOHIDRABIBY

d'AMBATOMANGA

les ANDRIANARIVONY

d'ANTSAHONDRA (Haute Ville)

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

Professeur de clinique médicale et de
pédiatrie sociale à la Faculté de
Médecine de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette
thèse

Hommage respectueux

A Monsieur le Professeur M. LELONG
Professeur honoraire de Pédiatrie et de
Puériculture à la Faculté de Médecine de
Paris

Et

A tous mes Maîtres de l'Hôpital Saint Vincent
de Paul

Ma Profonde gratitude

A Monsieur le Professeur Agrégé H. BARUK
Professeur de Neuro-Psychiatrie
Médecin-Chef de la Maison de Bienfaisance
de Saint Maurice

A mes Maîtres de l'Ecole de Médecine de
Tananarive

A mes Maîtres de la Faculté et
des Hôpitaux de Paris

Nous les prions de trouver
ici le témoignage de notre
vive reconnaissance pour
l'enseignement qu'ils nous
ont dispensé

Hommage respectueux

A Monsieur Philibert TSIRANANA

Premier Président de la République
Malgache

A Son Excellence

Monsieur le Docteur RAKOTO-RATSIMAMANGA
Ambassadeur de Madagascar en France

A Monsieur Joseph RAVOAHANGY-ANDRIANAVALONA

Ministre de la Santé publique et de la
Population malgache

A Monsieur le Docteur Paul RADAODY RALAROSY

Directeur général des Services sanitaires
et médicaux de Madagascar

Nous les prions de trouver
ici, avec notre profond
respect, le témoignage
de notre vive reconnaissance
pour le soutien et l'aide
matérielle qu'ils nous ont si
généreusement accordés
pour mes études à Paris

Pour le Groupe d'Artillerie de Côte de
Diego-Suarez

Pour le Groupe Mobile d'Hygiène N° 1 de
Tananarive

Et mon Pays, Madagascar

Où j'ai déjà exercé avant de
poursuivre mes études en
France

Serviam

A Messieurs les Membres du Jury de ma Thèse

DES ACCIDENTS HEMOLYTIQUES DU
NOUVEAU NE LIES A UN
CONFLIT IMMUNOLOGIQUE FOETO - MATERNEL

-:-:-

INTRODUCTION

-:-

Près d'un nouveau-né sur 100 présente des signes en rapport avec une immunisation anti-Rh. Les maladies hémolytiques par immunisation anti-A ou anti-B paraissent encore plus fréquentes.

Un certain nombre de nouveau-nés présentent dès leur naissance des tableaux cliniques variés auxquels ne manque jamais un signe capital et précoce : l'ictère, dont la gravité est variable, mais qui aboutit fréquemment à la mort en l'absence de traitement.

Ces accidents sont liés à la destruction de cellules foetales, en particulier des globules rouges, par des anticorps maternels atteignant l'enfant par voie transplacentaire.

Le seul traitement utile consiste à éviter la déglobulisation et l'atteinte des noyaux gris centraux par l'association exsanguino-transfusion, extraits hépatiques, corticoïdes de synthèse.

Ce traitement a d'autant plus de chance de réussir, c'est-à-dire de sauver la vie de l'enfant et d'éviter toutes séquelles qu'il est pratiqué plus précocement (si possible avant l'apparition de toute lésion

importante du foetus ou de l'enfant). L'intérêt d'un dépistage systématique pendant la gestation est donc évident : il est aisé, sûr, sans risque.

CHAPITRE I

-:-

RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

-:-

A - Définition du facteur Rhésus

Le facteur Rhésus a été découvert en 1940 par LANDSTEINER et WEINER.

Ces auteurs l'ont défini de la manière suivante : l'injection de globules rouges de Macaccus Rhésus à un Lapin, provoque chez cet animal la formation d'anticorps qui agglutinent, non seulement les globules de Macaccus Rhésus, mais aussi les globules de 85 p.cent des sujets Rhésus.

Cette réaction inattendue a permis de définir le facteur Rhésus.

Les sujets dont les globules sont agglutinés sont dits "Rhésus positifs". Cela signifie qu'ils possèdent un antigène particulier appelé facteur Rhésus.

Les sujets dont les globules ne sont pas agglutinés sont dits "Rhésus négatifs". Cela signifie qu'ils ne possèdent pas cet antigène particulier. Ce sont les moins nombreux, ne groupant que 15 p.cent des individus.

L'étude approfondie du facteur Rhésus a montré que ce n'était pas, en fait, un facteur unique, mais un ensemble de plusieurs facteurs.

Le facteur Rhésus que l'on recherche couramment est appelé facteur Rhésus standard. Il ne correspond qu'à l'antigène D.

Le système Rhésus comporte aussi les antigènes C et E.

Ce bloc antigénique D - C - E, ne se limite pas à trois antigènes. On en découvre chaque jour d'autres mais dont le rôle dans les incompatibilités est moindre. En fait, seul le Rhésus standard est le plus souvent en cause.

Aux trois antigènes désignés par les lettres D - C - E - correspondent des gènes allélomorphes d, c, e. Ces gènes se groupent par paires d'allèles.

D d,
C c,
E e,

Ces différents gènes se groupent par paires, comme les chromosomes. Chaque chromosome ne contient qu'un seul gène allèle, car ces gènes chromosomes possèdent un bloc antigénique particulier groupant un représentant de chaque paire d'allèles.

Le gène D par exemple, s'il figure dans un chromosome, n'y figurera jamais en même temps que le gène d.

Au total, le mode de **groupement** de ses fac-

teurs antigéniques de la série Rhésus constitue différents génotypes.

D'après LACOMME et BOREAU, les différents génotypes sont statistiquement les suivants :

Génotype	%
C D e/ c d e	36,7
C D e/ C D e	16,5
c d e/ c d e	15,4
C D e/ c D E	13,4
C D E/ c d e	13,4
c D e/ c d e	3,7
c d E/ c d e	0,57
C d e/ c d e	0,28
C D e/ c D e	-

B - Mode de transmission du facteur Rhésus

Chaque individu possède donc des paires de chromosomes marquées par des gènes Rhésus propres.

Au moment de la meiose, les paires chromosomiques se séparent et peuvent se grouper différemment et ceci en respectant les lois de MENDEL.

Tout individu qui possède dans un seul de ses chromosomes le facteur D est Rhésus (+) hétérozygote.

Tout individu qui possède dans une paire chromosomique le facteur D sur chaque chromosome est dit Rhésus + homozygote.

Ainsi par exemple :

C	c	
D	d	= sujet hétérozygote
e	e	

C	C	
D	D	= sujet homozygote
e	e	

Etant donné que la mère d'un enfant pouvant présenter des accidents d'incompatibilités dans la série Rhésus, doit être Rhésus (-), étudions la manière dont se fait, dans ce cas, la transmission du facteur Rhésus, lorsque le père est Rhésus (+).

Deux cas sont à envisager :

1°- Mère Rh (-) Père Rh (+)
homozygote

c d e	D E e
c d e	C D e

2°- Mère Rh (-) Père Rh (+)
hétérozygote

c d e	C D e
c d e	c d e

Etant donné ces deux possibilités, chez les ascendants, quels seront les génotypes Rhésus des descendants dans chaque cas.

1°- Enfants issus d'un couple dont la mère est Rh (-) et le père Rh (+) homozygote

Mère	Père
c d e	C D e
c d e	C D e

Enfants :

<u>C D e</u>	<u>C D e</u>	<u>C D e</u>	<u>C D e</u>
c d e	c d e	c d e	c d e

Tous les enfants sont Rhésus positif hétérozygote.

2°- Enfants issus d'un couple dont la mère est Rh (-) et le père Rh (+) hétérozygote

Mère	Père
<u>c d e</u>	<u>C D e</u>
c d e	c d e

Enfants

<u>c d e</u>	<u>c d e</u>	<u>c d e</u>	<u>c d e</u>
c d e	C D e	c d e	C D e

Un enfant sur 2 seulement sera Rh (+) hétérozygote.

Nous verrons que ces notions concernant la transmission du facteur Rhésus sont capitales, dans l'éventuelle survenue d'accidents chez le fœtus.

C - Métabolisme de la bilirubine

Si l'incompatibilité Rhésus est le primum movens des accidents foetaux, ceux-ci, dominés par la survenue d'un ictère, se trouvent être le résultat d'un trouble du métabolisme de la bilirubine.

En effet, les agglutinines irrégulières de la mère entraînent chez l'enfant une hé-

molyse importante qui libère, à partir de l'hémoglobine, de la bilirubine libre.

Normalement, la bilirubine libre est transformée par glucuro-conjugaison en bilirubine conjuguée, éliminée par le foie.

Cette glucuro-conjugaison ne peut se faire chez le nouveau-né, et ceci pour plusieurs raisons.

La bilirubine libre est un pigment insoluble dans les solutions aqueuses ayant un pH physiologique. Elle est, au contraire, très soluble en milieu lipidique. Elle ne peut donc être éliminée directement par le foie et le rein. Il faut donc qu'elle soit transformée en un pigment soluble dans l'eau. Cette opération constitue la glucuro-conjugaison de la bilirubine libre.

La bilirubine conjuguée ainsi formée résulte de la combinaison de 2 molécules d'acide glucuronique à la bilirubine libre.

L'acide glucuronique provient d'une substance donneuse : l'acide uridine di-phosphoglucuronique.

Pour se produire, cette réaction nécessite la présence d'enzymes. Ce sont :

- le glucuronyl-transférase activant le transfert de l'acide glucuronique de l'acide uridine di-phosphoglucuronique sur la bilirubine libre.
- l'uridine de phospho-glucuro-deshydrogenase qui active la formation d'acide uridine di-phosphoglucuronique à partir d'un précurseur.

Ces 2 enzymes font défaut chez le nouveau-né, la glucuro-conjugaison ne peut donc avoir lieu.

A cette absence de glucuro-conjugaison s'associe une immaturité hépatique ; le foie est incapable pendant quelques jours d'associer ses fonctions.

Que se passe-t-il chez un nourrisson normal ? Il y a formation de bilirubine par hémolyse de l'hémoglobine des globules rouges, en très faible quantité. Le foie devenant rapidement mature, tout rentre dans l'ordre en quelques jours.

Tout au plus, le nourrisson présente-t-il un ictère dit physiologique.

Que se passe-t-il au contraire chez un nourrisson touché par les agglutinines anti-Rhésus ?

Ici l'hémolyse est forte, du fait même de l'action des agglutinines irrégulières détruisant des globules rouges et libérant l'hémoglobine qui est détruite en bilirubine.

L'insuffisance enzymétique et l'immaturité hépatique expliquent la hausse très rapide, en quelques heures de la bilirubinémie.

Après quelques jours, quatre en moyenne, les fonctions hépatiques deviennent normales, et la glucuro-conjugaison est possible. L'organisme commence alors à conjuguer la bilirubine libre.

Mais, entre temps, le taux de cette bilirubine peut être très élevé et responsable d'accidents graves.

C'est pourquoi, pendant cette période intermédiaire, bon nombre de nouveau-nés mouraient avant que ne soit introduite la technique de l'exsanguino-transfusion. Cette méthode supplée artificiellement à l'insuffisance enzymatique et à l'immaturité hépatique. Elle permet de supprimer l'excès de bilirubine libre nocive pour le nouveau-né.

CHAPITRE II

-:-

ETIOLOGIE DES ACCIDENTS

-:-

L'agent directement responsable de ces lésions est l'anticorps maternel qui traverse le placenta et vient léser les cellules foetales. Il s'y associe un processus indirect lié à la destruction même des globules rouges : c'est l'imprégnation des noyaux gris centraux par la bilirubine indirecte produite de façon exagérée et que le nouveau-né est incapable d'éliminer.

Les anticorps maternels :

Ces anticorps sont le résultat d'une immunisation de la mère soit par des antigènes foetaux, soit par des antigènes introduits accidentellement dans son économie. Nous rappellerons rapidement ces deux mécanismes d'immunisation :

A) dans le premier cas :

Le foetus possède un antigène fortement immunisant dont la mère est dépourvue. Le cas le plus typique et le plus fréquent est réalisé par l'immunisation au facteur Rhésus : la mère étant Rhésus négatif, le père Rhésus positif et transmettant cet antigène aux enfants. Lors de la première grossesse et sur la fin de celle-ci les mouvements foetaux et les contractions utérines favorisent le passage des globules rouges de l'enfant dans la circulation ma-

ternelle, ce processus s'accélère au moment même de l'accouchement. Ces globules rouges (qui ont été décelés chez la mère en quantité souvent importante à la fin de la grossesse) réalisent une véritable immunisation par introduction intraveineuse d'antigènes Rhésus chez la mère. Celle-ci réagit par un processus d'immunisation analogue à celui qui suit l'injection de n'importe quel antigène : vaccination, transfusion de sang incompatible, etc... Dans cette période initiale de l'immunisation c'est surtout après l'accouchement que les anticorps se manifestent dans le sérum maternel. Il est généralement facile de les mettre en évidence à ce moment-là par un examen rigoureux.

Mais l'accouchement a déjà eu lieu, le fœtus est hors d'atteinte et ce premier enfant ne présentera pas les stigmates de la maladie hémolytique du nouveau-né.

A la deuxième grossesse, les conditions sont totalement différentes. La mère est déjà immunisée, un certain nombre de cellules formatrices de gamma-globulines ont été transformées par l'immunisation de la première grossesse et sont spécialisées dans la fabrication d'anticorps anti-Rhésus. La grossesse constitue un stimulus non spécifique qui va déclencher l'activité de ces cellules comme elle déclenche celle de nombreux autres éléments de l'organisme : il s'en suit une production notable d'anticorps anti-Rhésus dans le sang maternel.

De plus l'entrée renouvelée dans l'organisme maternel d'une très faible quantité

d'antigène Rhésus va provoquer une réaction en chaîne aboutissant à la prolifération de cellules synthétisant les gamma-globulines anti-Rhésus : c'est la réaction secondaire qui contrairement à celle que nous avons vu tout à l'heure est une stimulation spécifique et hautement efficace.

Dès lors, le placenta, va se trouver baigné par un sang dont la richesse en anticorps s'accroîtra tout au long de la grossesse. Or ces anticorps traversent d'autant plus facilement le placenta que la taille de leur molécule est petite. On sait maintenant que la grosseur de la molécule anticorpale tend à diminuer à mesure que l'immunisation se poursuit. Aussi les anticorps hyper-immuns vont-ils traverser plus facilement le placenta, puis gagner la circulation foetale au sein de laquelle une réaction antigène-anticorps se produit : il y a fixation des anticorps sur les globules rouges puis hémolyse intravasculaire et libération d'hémoglobine qui se transforme bientôt en bilirubine indirecte. Celle-ci est dialysée dans le placenta au contact du sang maternel qui la transporte dans le foie, où elle est transformée en bilirubine directe, seule forme possible d'élimination du pigment : ce dernier est alors éliminé par le rein et l'urine maternelle. Le fœtus lutte contre l'anémie par hyperfonctionnement érythroblastique, avec passage d'érythroblastes dans le sang circulant et augmentation du nombre des réticulocytes.

Dès l'accouchement, le nouveau-né n'est plus en contact avec le sang maternel, il

y trouve un avantage et un inconvénient. L'avantage est réalisé par le fait qu'il ne reçoit plus de nouveaux anticorps, l'inconvénient résulte du fait que la bilirubine indirecte s'accumule dans son sang et, par diffusion, dans tous ses tissus.

L'atteinte de ce deuxième enfant est souvent modérée, mais le taux des anticorps présents dans le sérum maternel augmente après l'accouchement encore pendant 10 à 20 jours, il peut se maintenir longtemps à ce titre ou au contraire diminuer progressivement. Dès que survient une nouvelle grossesse, le mécanisme que nous avons déjà décrit se déclenche à nouveau. Mais une différence essentielle existe désormais ; la quantité d'anticorps produite par la mère est très importante dès le début même de la grossesse : il s'ensuit que les accidents foetaux seront plus précoces et plus graves.

Classiquement, on observe donc dans l'histoire obstétricale d'une femme Rhésus négatif, immunisée : un premier enfant en bonne santé, un deuxième enfant présentant un ictère parfois bénin, un troisième atteint d'ictère grave. Les grossesses ultérieures seront l'occasion d'accidents graves où l'on trouve associés les troubles nerveux et l'anasarque. C'est à ce stade que surviennent les morts in utero.

L'antigène Rhésus standard n'est pas le seul à provoquer de tels accidents. Les autres antigènes du système Rhésus : C, E c C, etc... peuvent donner lieu à des syndromes identiques. Il en est de même des antigènes du système Kell, du système Duffy, etc...

Bien que cette étiologie soit moins fréquente que la précédente, elle doit toujours être présente à l'esprit : une femme, même Rhésus positif, peut donc s'immuniser contre un antigène foetal et présenter des accidents de grossesse par incompatibilité foeto-maternelle.

Dans d'autres cas on n'observe pas cette aggravation systématique d'une grossesse à l'autre. Au milieu d'accidents souvent graves, on peut voir apparaître un enfant ne présentant absolument aucun stigmate de maladie hémolytique : l'examen du sang montre qu'il ne possède pas d'antigène Rhésus, par contre son sérum renferme bien des anticorps anti-Rhésus acquis par voie transplacentaire mais qui sont inoffensifs pour lui. Comment expliquer ces faits ?

Très simplement, en considérant le génotype paternel : le père est hétérozygote vis-à-vis du facteur Rhésus, c'est-à-dire qu'il est capable de transmettre à sa descendance aussi bien un chromosome Rhésus positif (et dans ce cas l'enfant sera Rhésus positif et malade) qu'un chromosome Rhésus négatif (et dans ce cas l'enfant sera Rhésus négatif et indemne).

Le tableau I résume ce mécanisme et montre l'importance de l'étude du génotype paternel dans les "couples conflictaires". En effet, lorsque le mari est homozygote toutes les grossesses, sauf la première, se termineront par un accident hémolytique, par contre, lorsqu'il est hétérozygote, chaque grossesse a une chance sur deux de se terminer par l'accouchement d'un enfant absolument indemne, quelle que soit la gra-

vérité des accidents antérieurement constatés.

TABLEAU I

	Mère	Père homozygote	Mère	Père hétérozygote
	Rh- Rh-	Rh- Rh+	Rh- Rh-	Rh+ Rh-
1er enfant	Rh- Rh+	sain	Rh- Rh+	sain
2e enfant	Rh- Rh+	atteint	Rh- Rh-	sain
3e enfant	Rh- Rh+	atteint	Rh- Rh+	atteint
4e enfant	Rh- Rh+	atteint	Rh- Rh+	sain
5e enfant	Rh- Rh+	atteint	Rh- Rh+	atteint

B - Il existe un deuxième cas d'immunisation de mécanisme très différent :

. La mère est déjà immunisée avant toute grossesse :

- soit par des transfusions incompatibles du point de vue Rhésus et l'on est alors ramené au cas précédent à cette différence près que le premier enfant se trouve déjà imprégné d'anticorps dès le début de la gestation ; aussi pourra-t-on voir survenir un accident grave dès la première grossesse ;
- soit par des injections de diverses substances pratiquées à titre thérapeutique ou, le plus souvent, préventif.

Il existe en effet dans la nature des substances voisines de certains antigènes de l'homme. On trouve en particulier des antigènes A et B dans des tissus animaux, qui sont utilisés pour préparer des produits injectables, surtout des vaccins. C'est ainsi que l'on voit apparaître des anticorps anti-A hyperimmuns chez les sujets ayant subi certaines vaccinations (T.A.B.D.T.). Ces anticorps apparaissent avec une plus grande fréquence chez les sujets de type O pour des raisons que nous ne pouvons développer ici, mais on peut rencontrer également des anticorps anti-A, chez des sujets B et anti-B, chez des sujets A.

Si une femme du groupe O présentant ainsi un anti-A hyperimmun est mariée à un sujet O, on n'observera aucun accident de grossesse. Mais si elle est mariée à un sujet A le foetus héritant de l'antigène A pourra présenter des accidents par conflit antigène anticorps.

. Par rapport aux accidents de type Rhésus,
nous noterons ici deux différences essentielles :

- tout d'abord il y a accident dès la première grossesse, puisque ce n'est plus le foetus qui est responsable de l'immunisation et que celle-ci est antérieure à la grossesse ;

- ensuite il n'y aura pas aggravation d'une grossesse à l'autre, le foetus n'intervenant pas dans le processus d'immunisation.

Du point de vue biologique, il faut noter

qu'il est très difficile de mettre en évidence les anticorps anti-A fixés sur les globules rouges de l'enfant (le test de Coombs est négatif) bien que la souffrance globulaire se traduise par une sphérocytose nette.

Du point de vue clinique, le tableau est moins dramatique. On n'observe jamais à la naissance d'anémies sévères, celles-ci pouvant toutefois survenir dans les jours ou les semaines qui suivent. On ne rencontre que très exceptionnellement des phénomènes d'anasarque ou de mort in utéro, bien que certains auteurs pensent que ce type d'immunisation soit capable de provoquer des avortements très précoces pouvant même passer inaperçus. Par contre, il y a toujours hyperbilirubinémie indirecte qui entraîne souvent des lésions nucléaires en l'absence de traitement. C'est dire que l'hyper-immunisation aux facteurs A et B doit être dépistée et traitée avec autant de rigueur que l'immunisation au facteur Rhésus.

Rôle de la bilirubine indirecte :

Nous avons vu qu'on pouvait constater une augmentation du taux de la bilirubine indirecte dans les accidents présentés par l'enfant, qu'il y ait ou non destruction globulaire intense.

Cette bilirubine est extrêmement diffusible et imprègne tous les tissus, en particulier les tissus nerveux. En effet, pendant les premiers jours et les premières semaines de la vie, le foie est incapable d'assurer la transformation de bilirubine indirecte en bilirubine directe, seule éli-

minée par voie rénale.

Par conséquent, il n'y aura plus d'élimination du pigment au fur et à mesure de sa production. Lorsque son taux atteint 20 mg p.cent l'expérience montre que les lésions d'ictère nucléaire se constituent. Elles sont d'ailleurs favorisées par l'anoxie cérébrale liée à l'anémie ainsi qu'aux troubles hémodynamiques présentés par l'enfant.

C'est dire l'importance de la surveillance du taux de bilirubine indirecte même si l'enfant ne paraît pas anémique et si son état général est conservé. La constatation d'une hyper-bilirubinémie dangereuse doit entraîner immédiatement la mise en oeuvre d'une thérapeutique appropriée sur laquelle nous reviendrons.

CHAPITRE III

-:-

CONSIDÉRATIONS THERAPEUTIQUES

-:-

A- Le traitement idéal consisterait à bloquer la formation d'anticorps chez la mère, ou à la rigueur, à bloquer leur passage transplacentaire. De très nombreuses recherches ont été effectuées dans ce sens en France et à l'étranger : elles ont toutes échoué.

Il est même possible que certaines thérapeutiques proposées ainsi aient aggravé quelques cas. Nous ne les mentionnerons pas, l'unanimité étant faite sur leur inefficacité.

B- La seule possibilité thérapeutique consiste donc à tenter de réparer les lésions créées par le conflit antigène-anticorps. Il est bien évident qu'il faut traiter de façon précoce, avant que ces lésions aient eu le temps de se constituer et de se développer.

Comme nous l'avons vu, les deux lésions essentielles sont la destruction globulaire et l'imprégnation des tissus nerveux par la bilirubine indirecte.

Il faut donc tout d'abord limiter au maximum, la destruction globulaire puisque c'est elle qui est responsable à la fois de l'anémie et de l'hyperbilirubinémie.. Lorsqu'on se trouve devant une forme où la déglobuli-

sation est nette ou potentielle, c'est-à-dire devant une forme anémique d'emblée ou devant une forme non anémique mais avec des globules rouges revêtus d'anticorps de façon certaine (test de Coombs positif) il ne faut pas hésiter à pratiquer une exsanguinotransfusion, seule thérapeutique capable de retirer à la fois de l'organisme du nouveau-né les anticorps anti-Rhésus nocifs, les hématies déjà atteintes par des anticorps et en voie d'hémolyse et les produits de l'hémolyse, en particulier la bilirubine indirecte. Cette exsanguinotransfusion doit donc être précoce, abondante, relativement lente et entrecoupée d'une ou plusieurs pauses.

Elle se pratique avec du sang invulnérable aux anticorps c'est-à-dire Rhésus négatif dans la plupart des cas (immunisation anti-Rhésus).

La lutte contre l'anémie doit se poursuivre par l'administration d'hormones corticoïdes qui s'opposent à la destruction intra-splénique des hématies revêtues d'anticorps. Cette thérapeutique est suffisante à elle seule dans les cas où l'atteinte globulaire est modérée, en particulier dans la plupart des accidents dus à l'immunisation aux facteurs A et B.

Il faut ensuite favoriser au maximum l'élimination de la bilirubine. Nous avons vu que la bilirubine indirecte responsable des accidents neurologiques n'est pas transformée dans le foie du nouveau-né en bilirubine directe qui serait éliminée par le rein. L'action des hormones corticosturrénales favorise la maturation hépatique.

On doit compléter cette action par l'injection d'extraits hépatiques lyophilisés à forte dose. Dans la plupart des cas où la thérapeutique a été instituée en temps utile, elle s'avère suffisante pour éviter une ascension trop rapide du taux de bilirubine indirecte ; dans les autres cas, lorsque le seuil critique de 20 mg p.cent est près d'être atteint, la seule thérapeutique susceptible d'abaisser immédiatement et de façon durable ce taux est l'exsanguino-transfusion. Au cours de celle-ci, le taux de bilirubine s'abaisse très rapidement en raison du remplacement du sang circulant de l'enfant par le sang du donneur. Il se crée ainsi une différence de concentration de bilirubine entre les liquides extravasculaires qui restent riches en bilirubine et les liquides intra-vasculaires qui en sont très pauvres.

Par diffusion, ces concentrations ont tendance à s'égaliser. C'est pourquoi on obtient un meilleur rendement de l'exsanguino-transfusion en interrompant celle-ci à une ou plusieurs reprises pendant une durée de 20 à 30 minutes. Le sang retiré après ces pauses est à nouveau très riche en bilirubine et les quantités totales de bilirubine soustraite par cette technique sont nettement plus grandes.

Dans un certain nombre de cas, des phénomènes hémodynamiques peuvent venir compliquer le tableau clinique, ils réalisent l'anasarque foeto-placentaire. Dans ce cas, et quelle qu'en soit l'origine, le seul traitement est l'exsanguino-transfusion qui doit être conduite de façon tout à fait par-

ticulière ainsi que l'a préconisé DAVID. Il s'agit en plus de drainer tous les œdèmes ; on y parvient en associant la ponction des épanchements à l'injection d'albumine humaine concentrée qui assure un véritable drainage osmotique entraînant un appel d'eau tissulaire dans le torrent circulatoire. Il faut alors contrôler sans cesse la pression veineuse, car l'on se trouve fréquemment à la limite de l'œdème aigu du poumon par hyperpression intra-vasculaire. Si cet accident survient, on le combat, par les moyens habituels dont le meilleur est la saignée, qui doit être répétée en cas de besoin.

Tous les traitements ne peuvent évidemment s'appliquer que sur un enfant né vivant et dont les lésions ne sont pas irréversibles. Comme ces lésions se produisent le plus souvent en fin de grossesse de nombreux auteurs ont préconisé l'interruption de la grossesse afin de soustraire le plus tôt possible l'enfant à l'influence des anticorps maternels.

Deux questions se posent alors : comment interrompre la grossesse ? A quel moment pratiquer cette interruption ?

Certains auteurs répondent à la première question en proposant un accouchement provoqué par voie basse ; mais les adversaires de cette méthode soulignent avec juste raison semble-t-il les risques que court le fœtus, déjà fragilisé par l'affection hémolytique, au cours des contractions utérines provoquées par les ocytociques : ceci pourrait favoriser le passage des anticorps maternels dans la circulation foetale. Dans

certains cas l'accouchement ne peut avoir lieu et après 24 ou 48 heures d'attente on risque d'être conduit à pratiquer tout de même une césarienne.

Aussi beaucoup préfèrent avoir recours d'emblée à la césarienne : cette intervention peu dangereuse pour la mère, est tout à fait inoffensive pour l'enfant. Elle évite les contractions utérines des derniers moments qui sont les plus dangereuses quand le tiraillement du placenta peut créer des déchiscences favorables aux échanges circulatoires foeto-maternels.

Le moment de l'intervention doit être choisi en fonction des antécédents de la gestation et des signes cliniques de souffrance foetale. Le but à atteindre est de faire naître un enfant encore peu atteint mais ayant eu une vie intra-utérine aussi longue que possible. Il semble que dans la plupart des cas, la date la plus favorable soit la fin du 8e mois. On aura rarement intérêt à intervenir plus tôt.

Un cas particulier à signaler: c'est celui du couple formé par un mari hétérozygote et une femme fortement immunisée ayant donné naissance à des enfants gravement atteints lors de grossesses antérieures. Faire une césarienne systématique conduit une fois sur deux à opérer pour rien, l'enfant pouvant être Rhésus négatif. S'abstenir au contraire aboutit une fois sur deux à voir évoluer fatalement une grossesse avec un enfant Rhésus positif.

Aussi est-il souhaitable de déterminer le groupe du foetus in utéro comme l'a préconi-

sé FRIESLEBEN selon la technique mise au point par DUCOS et BIERME. On pratique souvent des ponctions amniotiques dans ce but. Le groupage ayant été réalisé avec plein succès sur les cellules de desquamation foetale obtenues par cette méthode.

Dès lors, si la grossesse est compatible, on la laisse évoluer normalement ; si elle est incompatible on prône de l'interrompre par césarienne.

C - Peut-on prévoir les accidents hémolytiques ?

Il n'est pas possible de prévenir les accidents hémolytiques liés à l'incompatibilité foeto-maternelle. Toutefois il est important de prévoir leur apparition.

On peut être amené à faire le diagnostic dans deux circonstances : soit au cours de la gestation, soit après l'accouchement.

I - En cours de gestation :

L'interrogatoire de la gestante pour révéler l'existence d'accidents lors des grossesses précédentes. Il faut alors faire un examen biologique qui seul permet d'assurer le diagnostic.

L'examen du sang de la mère et du père révèle une incompatibilité de groupes sanguins Rhésus ou ABO. C'est un élément de présomption ; il montre aussi dans le sérum maternel la présence d'un anticorps irrégulier du type immun actif sur les globules rouges du père : c'est l'élément de certitude.

Dans les cas d'immunisation au facteur Rhésus, cet anticorps sera titré en milieu albumineux et au moyen d'hématies traitées par les enzymes protéolytiques. Ce sont surtout ces deux derniers examens qui montreront des anticorps dont le titre est non seulement variable d'un sujet à l'autre mais l'est également au cours de la grossesse. Faut-il attribuer une signification pronostique au titre de l'anticorps lui-même ? Il ne semble pas bien que les chances d'avoir des accidents graves soient plus élevées lorsque la mère possède un anticorps puissant et que les accidents mineurs se rencontrent plus fréquemment chez les femmes dont le titre d'anticorps est inférieur au 1/6. Mais ceci n'est pas absolu et la même conduite prudente devra être adoptée dans tous les cas.

Par contre, la variation brusque et soudaine du titre d'anticorps doit laisser présager une forme grave : augmentation de titre traduisant souvent mais non toujours un développement de l'immunisation, effondrement de titre pouvant au contraire traduire une absorption massive des anticorps par le fœtus.

Ces variations d'interprétation difficile devront être examinées attentivement à la lumière du contexte : antécédents, signes cliniques de souffrance fœtale. Lorsqu'elles surviennent en fin de grossesse, elles constituent un élément important pour la fixation de la date d'interruption de la grossesse.

Mais ce n'est pas seulement chez les fem-

mes ayant présenté déjà des accidents qu'il faut faire de tels examens, c'est chez toutes les femmes enceintes. On a ainsi la certitude de dépister l'immunisation avant même l'apparition de tout accident et par conséquent de traiter l'enfant dans les meilleures conditions possibles.

II - Après la naissance :

Le diagnostic peut se faire soit en faisant pratiquer des examens biologiques systématiques sur le sang du cordon de tous les nouveau-nés (ce qui est préférable) soit en réservant ces tests à ceux qui présentent un ictère précoce.

C'est essentiellement le test de Coombs qui, montrant de façon directe l'atteinte globulaire, imposera le diagnostic dans les cas d'immunisation au facteur Rhésus. Il sera associé au dosage de la bilirubine indirecte, qui dans les cas d'immunisation aux facteurs A et B est l'élément essentiel fixant la thérapeutique. Comment réaliser au cours de la gestation, le dépistage systématique de ces accidents ?

On peut d'abord se demander quelle est la fréquence de l'affection ? Celle-ci est diversement appréciée. L'immunisation Rhésus serait responsable d'accidents hémolytiques dans 0,3 p.cent des naissances prises au hasard et dans 5 p.cent des cas de naissance survenant chez des femmes Rhésus négatif.

L'immunisation ABO provoquerait des accidents avec une fréquence environ dix fois moins élevée. Or le dépistage systématique de la syphilis lors de chaque grossesse est

réalisée pour une maladie qui est beaucoup moins redoutable et moins fréquente. Il semble donc que le dépistage de la maladie hémolytique du nouveau-né doive prendre une place au moins égale.

III- Il consiste à pratiquer systématiquement chez toutes les femmes enceintes une détermination des groupes sanguins et une recherche d'anticorps au cours de la grossesse. Il semble d'ailleurs que les pouvoirs publics envisagent de rendre obligatoire ces analyses. Leurs résultats permettent de diviser les gestantes en plusieurs groupes :

- 1- Dans un premier groupe, rangeons les femmes Rhésus négatif possédant un anticorps anti Rhésus et dont le mari est lui-même Rhésus-positif.

L'immunisation ne fait aucun doute : s'il n'y a pas d'accidents antérieurs et si le taux d'anticorps ne présente pas de variations importantes au cours des examens pratiqués du 5^e au 9^e mois de gestation, on laisse évoluer la grossesse, en la surveillant cliniquement quel que soit le rang de cette grossesse. Dès la naissance, on pratique les examens immunologiques et l'ex-sanguino-transfusion sera décidée si l'enfant est Rhésus positif avec un test de Coombs positif qu'il soit anémique ou non, que l'ictère ait eu ou non le temps d'apparaître.

Par contre si ces accidents graves sont survenus au cours de grossesses antérieures et si l'on est sûr que la grossesse est conflictuaire (mari homozygote, vérification du groupe foetal par ponction amniotique), la

césarienne sera décidée et pratiquée au 8e mois. L'exsanguino-transfusion la suivra immédiatement.

2- Dans un deuxième groupe on peut réunir les femmes Rhésus négatif mariées à un homme Rhésus positif mais ne présentant pas d'anticorps anti-Rhésus. On se contentera d'un nouvel examen du sérum maternel en fin de grossesse et on procédera à une étude systématique du sang du cordon. On pourra ainsi dépister une immunisation tardive qui, en général, donne des accidents relativement bénins.

3- Dans un troisième groupe, nous rangeons les femmes chez lesquelles on a dépisté un anticorps immun anti-A, ou anti-B, mariées à un sujet possédant l'antigène correspondant. Il faut alors suivre l'évolution de ces anticorps en cours de grossesse, voir si ces caractères immunitaires s'affirment (augmentation du titre de l'anticorps immun résiduel, persistant après chauffage du sérum à 70°C) et pratiquer dès la naissance des examens immunologiques sur le sang du cordon. Si l'enfant possède l'antigène correspondant à l'anticorps maternel (A ou B), suivant le cas il faut s'attendre à voir apparaître un ictère que l'on suivra biologiquement par des dosages répétés de bilirubine indirecte toutes les 12, 24 ou 36 heures. Dès la naissance l'enfant sera soumis à un traitement à la cortisone et aux extraits de foie lyophilisé. L'exsanguino-transfusion ne sera envisagée que devant un taux approchant 20 mg p.cent ou devant des signes cliniques inquiétants.

4 - Dans un quatrième groupe on classe les femmes chez qui aucune immunisation n'a pu être mise en évidence, mais qui ont présenté des accidents inexpliqués lors de grossesses précédentes. Il sera bon de les considérer comme si elles étaient réellement immunisées et de les suivre biologiquement et cliniquement avec rigueur, tout au cours de la gestation. Dès la naissance, on pratiquera des examens immunologiques, hématométriques et cliniques de l'enfant avant d'éliminer la possibilité d'un processus iso-immunitaire.

Enfin dans un dernier groupe on range tous les autres cas : ceux où il n'y a pas d'incompatibilité théorique et où la mère ne possède pas d'anticorps anormaux. Il semble alors inutile de refaire des examens en cours de grossesse. Les examens pratiqués sur le sang du cordon demeureront une sage précaution.

CONCLUSIONS

-:-

Tout semble avoir été dit sur les accidents hémolytiques par incompatibilité foeto-maternelle. En réalité l'expérience quotidienne montre que beaucoup ignorent encore de nombreux aspects de ce problème. Certains minimisent le risque, d'autres l'exagèrent, beaucoup le considèrent comme une éventualité de faible fréquence et attendent l'accident au lieu de le prévoir. Dans certains cas le résultat de telles attitudes peut être dramatique.

Depuis 20 ans que le mécanisme des accidents hémolytiques est découvert, d'immenses progrès ont été accomplis dans le domaine du diagnostic grâce au perfectionnement des méthodes de laboratoire qui permettent entre autre le diagnostic du groupe sanguin foetal in utero.

En ce qui concerne la thérapeutique, où l'association d'extraits hépatiques, de corticoïdes, etc... a transformé le traitement et le pronostic des hyperbilirubinémies liées à l'hémolyse, tandis que le perfectionnement des méthodes d'exsanguino-transfusion permet de traiter des cas qui, il y a quelques années encore, demeureraient au-dessus de tout traitement, le bilan est là encore positif.

Souhaiter que la lutte contre cette redoutable affection s'accroisse. Elle doit être menée en étroite collaboration entre le spécialiste accoucheur, hémato-logiste et tous ceux qui suivent la gestation : sages femmes, médecins de médecine générale dont le rôle dans le dépistage des immunités éventuelles reste capital : là encore prévenir vaut guérir.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : JULIEN MARIE

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. CORDIER

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

BESSIS M.

La maladie hémolytique du nouveau-né
et la pathologie de l'enfant liée à
l'iso-immunisation de la mère.
Masson éd. Paris, nov. 1947, 262 pages
49 fig.

BESSIS M. et BOREAU Th. (Mme)

Traitement de la maladie hémolytique
du nouveau-né.
Gyn. Obst. 1947, 46, n°2, p.167-179.

BOREAU Th.

Dépistage de la maladie hémolytique du
nouveau-né. Conduite à tenir devant
ces cas.
Sem. des Hôp. Paris, 26 sept. 1949,
25, n°71, 2908-2913.

BUHOT S.

Technique de l'exsanguino-transfusion
chez le nouveau-né, l'enfant et l'adulte.
Rev. Hémat. 1948, n°1, 92-108.

BUHOT S.

Traitement par l'exsanguino-transfu-
sion du nouveau-né atteint de mala-
die hémolytique.
Sem. Hôp. Paris, 26 sept. 1949, n°71,
2913-2920.

BUHOT S. et DAVID G.

Revue de quelques acquisitions récentes sur le facteur Rh et la maladie hémolytique du nouveau-né.
Sem. des Hôp. Paris 26 sept. 1949, 25, 71, 2920-2922.

CHRISTENSION R.C., MARGULIEZ R.R. et STEWART H.L.

Les effets de l'A.C.T.H. et de la cortisone sur le titre des anticorps Rh pendant la grossesse.
Wast. J. Surg. Obst. Gyn. 1952, 60, n°9.

COOMBS R.R.A., MOURANT A.M. et RACE R.R.
Iso-sensibilisation in vivo des globules rouges des enfants atteints de maladie hémolytique.
Lancet, 1949, 264-266.

DIAMOND L.K., ALLEN F.H. Jr et MONTAGNANI
Technique de la transfusion de remplacement par la veine ombilicale.
Arch. Franç. Ped. 1952, 9, n°1, 1-16.

FAVRE GILLY J.
Fibrinolyse et grossesses interrompues par sensibilisation au facteur Rhésus. Considérations sur les diathèses hémorragiques fibrinolytiques.
Rev. Hémat. 1952, 7, n°1, 60-71.

GUILHEM P., PONTONNIER A. et RUFFIE
A propos du facteur Rhésus : enfant indemne malgré la présence d'agglutinines irrégulières chez la mère.
Bull. Soc. Gyn. Obst. 1950, 2, n°1, 110.

GUILHEM P., PONTONNIER A., DUCOS J.,
ESPAGNO G., BIERME R.

Comment prévoir les accidents hémolytiques du nouveau-né dus à un conflit immunologique foeto-maternel.

Toulouse Med. oct. 1961, p.717-734.

HOUEL J.E., ASSUS A. et ZERMATI M.

Anasarque foeto-placentaire à la première grossesse chez une femme Rh (-) indemne d'hémothérapie.

Bull. Ass. Gyn. Obst. 1950, 2, n°1 - 71-72.

JOUVENCEAUX

Considérations sur la pathologie et le traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né due au facteur rhésus (à propos de 390 cas).

Pédiatrie 1958, 13, n°5, 583-603.

KOLEL M.

Expérience obtenue dans le traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né avec l'exsanguino-transfusion ou les transfusions simples.

Wien. Klin. Wschr. 1951, 63, n°17, p.307-309.

KOLEL et JUDTMAN I.

Le problème de l'exsanguino-transfusion dans l'ictère grave du nouveau-né.

Wien. Klin. Wschr. 6 juillet 1951, n°27, 493-495.

LACOMME M.

La détermination systématique du groupe Rhésus chez les femmes enceintes.

Hygiène et médecine sociale, tome I, n°2, 1953, 123-129.

LACOMME M. et BOREAU Th.

Prophylaxie de la mort in utéro dans les incompatibilités sanguines foeto-maternelles du système Rhésus.
Médecine et hygiène, n°431, 30 mai 1959, p.277-278.

LACOMME M., BOREAU Th. et MAYACOS D.

Trente observations d'incompatibilité Rh. Déductions cliniques et thérapeutiques. Organisation du traitement.
Gyn. Obst. 1948, 47, n°3, p.313-324.

LACOMME M. et BOREAU Th.

La détermination systématique du groupe Rh chez les femmes enceintes.
Rev. Hyg. Soc. 1953, 1, n°2, 183-189.

LEPAGE M.

227 cas d'iso-immunisation au facteur rhésus indications thérapeutiques et devenir des enfants.
Gyn. Obst. 5 et 6, 1958, 57, n°2, p.117-132.

MASCIO A.

Contribution clinique au traitement de l'ictère nucléaire du nouveau-né. Une nouvelle technique d'exsanguino-transfusion.
Minerva Gyn. 1950, 2, n°10, p.425-434.

MAYER, DUCAS P. et SALBER A.

Le traitement des accidents provoqués chez le nouveau-né par l'immunisation due au facteur rhésus.
Annales de pédiatrie 8 et 9.
1958, n°42-43, p.376-389.

MOLONEY W.C.

Le traitement de la maladie hémolytique,

J. Irish Med. Ass. 1951, 29, n°170, p.24-32.

MOULINIER J.

L'ictère nucléaire. Considérations cliniques et expérimentales sur le rôle des anticorps anti-Rh.

Arch. Franc. Ped. 1951, 8, n°6, p.680-683.

MOULINIER J.

A propos de 21 cas de maladie hémolytique du nouveau-né traités par exsanguino-transfusion fractionnée. J. Med. Bordeaux, avril 1951, 128, n°4, p.490-492.

MULLER P.

La ligne de conduite en matière d'incompatibilité foeto-maternelle à la maternité de Strasbourg.

Les résultats au point de vue pédiatrique au cours des 5 dernières années.

Gynécologie, 1961, 151, n°2, p.119-123.

QUIVY L.

Ce qu'il faut savoir de l'incompatibilité rhésus.

Med. Chir. Prat. 2e V., 1959, p. 723-728.

ROUQUES L.

La corticothérapie dans la prévention de la mort in utéro dans les incompatibilités foeto-maternelles.

Presse Médicale, 7-3-59, 464.

SCHNEIDER C.L., BEAVER D.C., KOSLOW A.
et ZUELIER W.W.

Stimulation des anticorps Rh avec un
foetus Rh négatif (réaction anamnési-
que Rh) sa signification chez le
nouveau-né.

Am. J. Obst. Gyn. mars 1950, 59, n°3,
p. 543-551.

SOETERS J.M.

Signes cliniques hématologiques et
sérologiques chez le nouveau-né at-
teint de maladie hémolytique du
nouveau-né due à l'incompatibilité
Rh.

Mandschr. Kindergennest. 1950, 18,
n°3-4, p. 160-164.

UNDENSTOCK R.

La maladie hémolytique du nouveau-né
par incompatibilité Rh.

Presse Méd. 3.12.58, 66, n°85.

VALEQUIET B.O.

Passage transplacentaire des anti-
corps. Etude néonatale.

C.R. Soc. Biol. 1952, 1, 2, 31.

Van LOCHEN J. Jr, STEAHOUWER A. et
PAULUSSEN A.M.M.

Principe de l'organisation du dépistage
de l'iso-immunisation maternelle.

Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. 1952, 4,
n°1, 1-41.

WIENER A.S., KAPPI R., GORDON E.B.

Etudes sur la sensibilisation Rh. V.

Importance du taux des anticorps Rh
pour le pronostic chez la femme encein-
te sensibilisée à Rh négatif.

Am.J.Obst.Gyn. janv.1952, 63, n°1,p.6-15.

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

S
E

S

T

V

V

I

V

